

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah salah satu gangguan lemak dalam darah. Kadar kolesterol total dalam darah tidak boleh lebih dari 240 mg/dL (Roth dkk., 2010). Kadar kolesterol yang tinggi merupakan 56% faktor yang berkontribusi besar dalam penyebab terjadinya penyakit jantung koroner (Mackay dan Mensah, 2004). Faktor risiko utama atau fundamental yaitu faktor risiko lipida yang meliputi kadar kolesterol dan trigliserida, karena pentingnya sifat – sifat substansi ini dalam mendorong timbulnya plak di arteri koroner (Zahrawardani dkk, 2013).

Atorvastatin kalsium adalah obat hiperkolesterolemia golongan statin bekerja menghambat HMG-CoA reduktase, enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol. Atorvastatin kalsium termasuk BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Kelarutan obat merupakan salah satu aspek yang harus diperbaiki dalam bidang industri farmasi dalam pengembangan formulasi (Hu dkk., 2008).

Atorvastatin kalsium dalam pemberian oral memiliki konsentrasi puncak (T_{max}) dalam 1 - 2 jam memiliki bioavailabilitas yang buruk yaitu sebesar 12% (Hu dkk., 2008). Bioavailabilitas oral yang buruk dari atorvastatin kalsium dalam dosis tinggi menimbulkan efek samping seperti kelainan hati, rhabdomyolysis, arthralgia, dan gagal ginjal (Hu dkk., 2008).

Berbagai upaya yang telah digunakan untuk memperbaiki kelarutan atorvastatin kalsium antara lain dengan nanopartikel (Bathool dkk., 2012). Upaya lain untuk meningkatkan bioavailabilitas atorvastatin kalsium yaitu dispersi padat (Gozali dkk., 2015) mikrokristalisasi (Gozali dkk., 2014) dan *liquisolid* (Gubbi dan Jarag, 2010).

Tablet *liquisolid* merupakan tablet yang dibuat dengan cara menambahkan pembawa pada suspensi yang mengandung zat aktif. Tablet *liquisolid* berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air dengan melarutkannya pada pelarut non volatil. Keuntungan dari tablet *liquisolid* antara lain dapat meningkatkan availabilitas pada pemberian oral, dapat meningkatkan disolusi obat meskipun sediaannya berupa tablet namun obat berada dalam bentuk molekuler yang telah terlarut dalam pelarut non volatil, tidak membutuhkan eksipien dalam jumlah banyak dibanding formulasi lainnya yaitu dispersi padat (Vranikova dkk., 2013).

Tablet *liquisolid* telah terbukti mampu memperbaiki karakteristik serta meningkatkan disolusi dari zat aktif. Formulasi tablet *liquisolid* valsartan menggunakan pelarut polietilenglikol dan pembawa Avicel PH 102 laju disolusinya meningkat dua kali dibandingkan tablet konvensional (Naveen dkk., 2012). Loratadin yang diformulasikan dengan teknik *liquisolid* menggunakan pelarut polietilenglikol serta pembawa Avicel PH 102 menunjukkan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional (El. Hamadi dan Awad, 2011). Atorvastatin kalsium telah diformulasikan dengan teknik *liquisolid* menggunakan pembawa Avicel PH 102 dan pelarut polietilenglikol serta bahan

penyalut Aerosil menunjukkan laju disolusi lebih cepat dibandingkan tablet konvensional serta mampu meningkatkan bioavailabilitas atorvastatin kalsium dalam darah (Gubbi dan Jarag, 2010).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang karakterisasi tablet *liquisolid* atorvastatin kalsium dengan pelarut non volatil PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Gubbi dan Jarag yaitu nilai Lf (faktor muatan cairan) yang berbeda sebesar 0,123 serta % w/w (konsentrasi obat yang tersuspensi).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan sebelumnya, muncul beberapa permasalahan yang diteliti sebagai berikut :

1. Bagaimana karakteristik tablet atorvastatin kalsium yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102?
2. Bagaimana disolusi atorvastatin kalsium dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102?
3. Bagaimana karakteristik kristal atorvastatin kalsium dari tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui karakteristik, disolusi serta karakteristik kristal tablet atorvastatin kalsium yang dibuat dengan sistem *liquisolid* menggunakan pelarut PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102.

D. Manfaat Penelitian

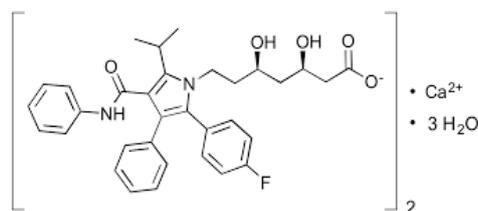
Hasil penelitian ini dapat diharapkan menjadi bukti ilmiah terhadap karakteristik tablet *liquisolid* atorvastatin kalsium sehingga dapat dijadikan landasan pengembangan formula tablet atorvastatin kalsium.

E. Tinjauan Pustaka

1. Atorvastatin kalsium

Atorvastatin adalah agen penurun lipid sintesis. Atorvastatin hadir dalam bentuk garamnya yaitu kalsium. Atorvastatin menurunkan kolesterol plasma dan konsentrasi serum lipoprotein dengan menghambat inhibitor HMG-CoA reduktase, kemudian membiosintesis kolesterol di hati serta meningkatkan jumlah reseptor LDL pada permukaan sel di hati untuk meningkatkan uptake dan katabolisme dari LDL 1 (Hassan dkk., 2012). Atorvastatin merupakan golongan statin yang paling direkomendasikan (Vardhan, 2016).

Atorvastatin kalsium adalah [R- (R', R'')] - 2- (4- fluorophenyl) - beta,delta-dihidroksi- 5- (1- methylethyl) - 3- phenyl- 4- [(phenylamino) karbonil] - 1H-pyrrole- 1- asam heptanoat, garam kalsium (2:1) trihidrat. Atorvastatin kalsium merupakan serbuk kristal berwarna putih. Atorvastatin memiliki kelarutan sangat sukar larut dalam air (tidak larut dalam air pH \leq 4) dan buffer pH 7 (Hu dkk., 2014). Rumus empiris atorvastatin kalsium adalah $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca^{2+} \cdot 3H_2O$ serta mempunyai berat molekul 1209,42 (USP, 2013).



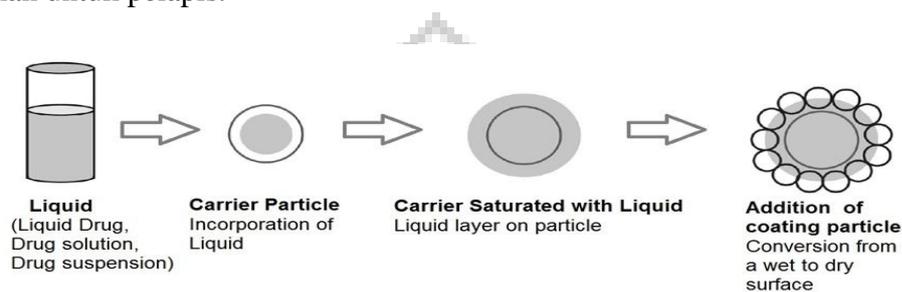
Gambar 1. Struktur kimia atorvastatin kalsium (USP, 2013)

Atorvastatin kalsium dalam pemberian oral memiliki konsentrasi puncak (T_{max}) dalam 1 - 2 jam memiliki bioavailabilitas yang buruk yaitu sebesar 12% (Huddk., 2008). Ketersediaan obat dalam cairan hayati yang rendah karena obat mengalami *first-pass metabolism* di hati. Atorvastatin kalsium dieliminasi utama dalam empedu setelah mengalami metabolisme di hepar ataupun ekstrahepatik. Sebanyak lebih dari 98% Atorvastatin kalsium dalam bentuk berikatan dengan protein plasma, sehingga hanya kurang dari 2% ditemukan dalam urin. Volume distribusi dari atorvastatin kalsium adalah 381 L serta mempunyai $t_{1/2}$ 14 jam, namun $t_{1/2}$ aktivitas inhibitor HMG-CoA adalah 20-30 jam karena metabolit aktif berumur lebih lama (FDA, 2006).

2. Tablet *liquisolid*

Tablet *liquisolid* merupakan tablet yang dibuat dengan menambahkan pembawa pada suspensi yang mengandung zat aktif. Tablet yang dibuat dengan sistem *liquisolid* dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air dengan melarutkannya pada pelarut non volatil. Mekanisme peningkatan kelarutan obat pada sistem *liquisolid* adalah meningkatkan luas permukaan obat, meningkatkan kelarutan obat dalam air, serta meningkatkan pembasahan pada serbuk (Sanjay dkk., 2013).

Prinsip kerja dari sistem *liquisolid* adalah melarutkan obat yang tidak larut dengan air menggunakan pelarut non volatil dan diubah menjadi serbuk dengan bantuan pembawa dan pelapis. Banyak pembawa yang dapat digunakan seperti selulosa, laktosa, avicel. Sedangkan partikel silika yang sangat halus dapat digunakan untuk pelapis.



Gambar 2. Skema prinsip kerja sistem *liquisolid* (Kaur dkk., 2013)

Keuntungan dari tablet *liquisolid* antara lain dapat meningkatkan availabilitas pada pemberian oral, dapat meningkatkan disolusi obat meskipun sediaannya berupa tablet namun obat berada dalam bentuk molekuler yang telah terlarut dalam pelarut non volatil, tidak membutuhkan excipien dalam jumlah banyak dibanding formulasi lainnya yaitu dispersi padat. Metode pembuatannya sederhana, biaya produksinya yang tidak mahal, pH pada zat aktif tidak mempengaruhi proses pencampuran karena bentuk berupa padatan sehingga tidak begitu besar berpengaruh pada kestabilan, pelepasan obat dapat diatur atau dimodifikasi menggunakan bahan tambahan yang sesuai dan dapat diaplikasikan di industri skala menengah sampai besar (Vranikova dkk.,2013).

Kerugian pembuatan tablet *liquisolid* yaitu terbatasnya metode ini untuk obat dengan dosis besar, karena akan terjadi peningkatan jumlah excipien yaitu bahan pembawa dan bahan penyalut dalam jumlah besar sehingga akan mempengaruhi

bobot dari tablet yang dihasilkan. Peningkatan jumlah eksipien dalam jumlah besar akan mempengaruhi kompresibilitas dan sifat alir menjadi kurang baik dan akan menyebabkan sulit dikempa menjadi tablet (Yadav dan Yadav, 2009).

Spireas menyatakan bahwa suatu pendekatan matematika dapat digunakan untuk formulasi *liquisolid*. Model matematika ini digunakan untuk menghitung jumlah bahan tambahan (bahan pembawa dan bahan penyalut) sehingga memiliki kemampuan mengalir dan kompresibilitas yang baik. Rasio antara *liquid medication* (W) dan *carrier material* (Q) dikenal dengan *liquid load factor* (L_f). Obat yang tidak larut yang kemudian didispersikan dalam pelarut non volatil disebut sebagai *liquid medication* (Hadisoewignyo, 2012).

$$L_f = \frac{W}{q} \dots \dots \dots (1)$$

Nilai R : rasio antara *carrier material* (Q) dengan *coating material* (q). Nilai R ditunjukkan persamaan (2).

$$R = \frac{Q}{q} \dots \dots \dots (2)$$

Hubungan antara *liquid load factor* (L_f) dan nilai R ditunjukkan dengan persamaan (3) dan persamaan (4).

$$L_f = \phi + \varphi (1/R) \dots \dots \dots (3)$$

$$L_f = \Psi + \phi (1/R) \dots \dots \dots (4)$$

)

Dan memiliki kompaktibilitas yang baik yang ditandai dengan kekerasan tablet yang mencukupi dan tanpa adanya cairan yang keluar pada saat pencetakan tablet (Abbas dkk., 2014). Parameter nilai *liquid load factor* (L_f) dan nilai R dapat digunakan untuk optimasi dalam penentuan kemampuan serbuk mengalir. Nilai ϕ

dan ϕ menyatakan jumlah maksimum pelarut non volatil yang dapat diserap oleh pembawa dan pelarut sehingga tetap memiliki kemampuan mengalir yang baik. Nilai Ψ dan ϕ menyatakan jumlah maksimum pelarut non volatil yang dapat diserap oleh pembawa dan pelarut sehingga tetap mempertahankan kompresibilitasnya.

Pelarut non volatil yang digunakan merupakan pelarut yang termasuk golongan pelarut organik yang inert, memiliki titik didih yang tinggi dan kompatibel dengan bahan obat yang dilarutkan. Pelarut non volatil yang digunakan adalah polietilen glikol dengan berat molekul rendah yaitu PEG 200, PEG 400, PEG 600, polisorbatum, gliserin dan propilenglikol (Kaur dkk., 2013). Pelarut non volatil yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400.

Bahan pembawa yang ditambahkan harus mampu mengeringkan pelarut non volatil yang telah dicampur bahan obat. Bahan pembawa yang sering digunakan adalah Avicel PH 102, Avicel PH 101, laktosa Eudragit R1 dan Eudragit R12 (Kaur dkk., 2013). Pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah Avicel PH 102.

Bahan penyalut adalah bahan yang digunakan untuk membantu penyerapan pelarut non volatil dan dapat memberikan tampilan serbuk kering yang siap dicetak. Bahan penyalut harus mampu memberikan sifat alir yang baik ketika serbuk akan dicetak, contohnya Aerosil 200, silika dan syloid (Kaur dkk., 2013). Bahan penyalut yang digunakan dalam penelitian ini adalah silika.

Serbuk yang mengandung pelarut serta pembawa harus melalui beberapa uji sifat fisika serbuk meliputi:

a. Kecepatan alir

Metode penentuan untuk mendeteksi sifat aliran adalah kecepatan alir.

Kecepatan alir ditentukan oleh dua hal :

1) Waktu alir yaitu waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat tertentu untuk mengalir melalui lubang corong.

2) Jumlah zat yang mengalir dalam suatu waktu tertentu (Voigt, 1984)

b. Sudut diam

Sudut diam adalah sudut maksimum yang terbentuk pada permukaan serbuk dengan permukaan horizontal pada waktu berputar. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° maka daya alirnya kurang baik (Banker dan Anderson, 1986). Hubungan antara sudut diam dengan aliran serbuk terlihat pada tabel berikut ini:

Tabel I. Hubungan antara Sudut Diam dengan Aliran Serbuk (Aulton, 1988)

Sudut Diam (derajat)	Tipe Aliran
<25	Sangat baik
25 – 30	Baik
30 – 40	Sedang
>40	Sangat buruk

c. Kompresibilitas

Indeks kompresibilitas adalah ukuran suatu serbuk untuk dimampatkan. Indeks kompresibilitas mempunyai hubungan dengan interaksi antarpartikel. Kompresibilitas mempengaruhi sifat alir serbuk. Serbuk yang mengalir bebas umumnya kurang terjadi interaksi antarpartikel, begitu juga sebaliknya (USP,

2007). Hubungan antara aliran serbuk dan persentase kompresibilitas terlihat pada tabel berikut ini:

Tabel II. Hubungan antara Aliran Serbuk dan % Kompresibilitas (Aulton,1988)

% Kompresibilitas	Tipe Aliran
5 – 15	Sangat baik
12 – 16	Baik
18 – 21	Cukup baik
23 – 35	Buruk
35 – 38	Sangat buruk
> 40	Amat sangat buruk

Sebagaimana tablet pada umumnya, tablet *liquisolid* diuji sifat fisiknya sebelum dipasarkan, meliputi :

a. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan pada besar kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap bobot rata rata tablet yang masih diperbolehkan untuk syarat yang telah ditentukan oleh Farmakope Indonesia (Depkes RI, 1979). Penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel III. Penyimpangan Bobot Tablet (Depkes RI, 1979)

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot rata – rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

b. Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti kerusakan dan keretakan tablet

selama pengemasan, penyimpanan dan transportasi. Kekerasan tablet yang baik adalah 10 kg sampai 20 kg (Parott, 1971).

c. Kerapuhan

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban penguji mekanik. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan tablet diukur dengan menggunakan *friability tester*. Nilai kerapuhan yang baik tidak melebihi 0,8% (Voigt, 1984).

d. Waktu hancur

Zat aktif dapat secara utuh diserap pada sistem pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan bahan obat ke cairan tubuh. Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk menjadi partikel partikel kecil. Tablet biasanya diformulasikan dengan bahan tambahan yang menyebabkan tablet hancur didalam air atau cairan lambung (Soekemi, 1987). Tablet harus hancur dalam waktu 15 menit, namun bervariasi sekitar 2 menit (Ansel, 2011).

3. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai penggantian uji klinik untuk menilai bioekivalen. Hubungan kecepatan disolusi *in vitro* dan bioavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (*in vitro in vivo correlation*). Kinetika uji disolusi *in vitro* memberi informasi yang sangat penting untuk mengetahui availabilitas obat dan efek

terapeutiknya secara *in vivo*. Faktor faktor yang mempengaruhi proses disolusi tablet, diantaranya kecepatan pengadukan, temperatur pengujian, viskositas, pH, komposisi medium disolusi, dan ada atau tidaknya bahan pembasah (Sulaiman, 2007).

Metode untuk menetapkan laju disolusi zat aktif dari sediaan menurut FI IV yakni metode basket dan metode dayung. Metode basket menunjukkan suatu upaya membatasi posisi bentuk sediaan untuk memberikan kemungkinan maksimum suatu antar permukaan solid cairan yang tetap. Namun, terdapat kekurangan yaitu kecenderungan zat bergerak menyumbat kasa basket, sangat peka terhadap gas terlarut dalam media disolusi, kecepatan aliran yang kurang memadai ketika partikel meninggalkan basket dan mengapung dalam media dan kesulitan konstruksi jika diupayakan metode yang diotomatisasi (Siregar, 2010).

Metode dayung pada dasarnya terdiri atas batang dan daun pengaduk yang merupakan dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan radius bagian dalam labu dengan dasar bundar. Metode ini dapat mengatasi berbagai kekurangan dari metode basket dan dapat pula untuk diterapkan sistem automatisasi (Siregar, 2010).

Disolusi efisiensi (DE) adalah perbandingan luas dibawah kurva disolusi dengan luas segi empat 100% zat aktif larut dalam medium pada saat tertentu. Khan pada tahun 1975 memperkenalkan gagasan tentang Disolusi Efisiensi. Disolusi Efisiensi (DE) diperoleh dari daerah di bawah kurva disolusi obat (AUC) sampai t menit dalam kaitannya dengan 100 % nilai label produk. Persamaan rumus yang digunakan adalah

Disolusi Efisiensi (D.E.) =

$$\frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\%$$

Disolusi efisiensi dapat memiliki berbagai nilai tergantung pada waktu interval yang dipilih dan sebaiknya lebih besar dari t 90% dari formulasi untuk memastikan bahwa sebagian besar pola disolusi diperhitungkan, walaupun tidak selalu sesuai dengan obat yang dilepaskan secara perlahan, oleh karena itu waktu konstan interval harus dipilih untuk perbandingan. Misalnya indeks DE₃₀ akan berhubungan dengan disolusi obat dari formulasi tertentu setelah 30 menit dan hanya dapat dibandingkan dengan formulasi DE₃₀ lainnya.



Gambar 3. Disolusi obat dengan tablet (Khan, 1975)

4. Spektrofotometri UV

Spektrofotometer UV Visible adalah yang umum digunakan di laboratorium kimia. Alat ini biasanya digunakan untuk analisa kimia kuantitatif, namun dapat juga digunakan untuk analisa kimia semi kualitatif. Spektrofotometer adalah alat yang terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrofotometer menghasilkan sinar dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer mengukur intensitas sinar. Suatu spektrofotometer tersusun dari sumber spektrum yang kontinyu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk sampel yang kontinyu, monokromator, sel

pengabsorpsi untuk sampel serta blanko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dengan blanko tersebut (Sudjadi, 2007).

Persamaan yang digunakan yaitu Lambert dan Beer : $A=a.b.c$

Nilai absorban (A) berbanding lurus terhadap konsentrasi analit (c). Besaran a adalah suatu konstanta, sehingga jika tebal sel (b) dibuat konstan maka nilai absorban (A) hanya bergantung pada c. Jika nilai A dialurkan terhadap nilai c maka sesuai persamaan diatas akan diperoleh kurva berbentuk suatu garis lurus yang disebut kurva kalibrasi.

5. X-Ray Difraktometri

Difraksi sinar X (XRD) dipilih untuk analisis fase kualitatif selama hampir 100 tahun sejak penemuan von Laue tentang difraksi x-Ray pada tahun 1912. Analisis difraksi sinar X kuantitatif (QXRD) didasarkan pada fakta bahwa intensitas puncak difraksi dari fase tertentu terkait dengan kelimpahan fase dalam suatu campuran. Namun, berbagai kondisi sample terkait biasanya mencegah kita langsung membandingkan intensitas puncak untuk fase dalam campuran dengan yang berasal dari fase murni yang disiapkan dan berjalan dalam kondisi yang sama (Chipera dan Bish, 2013).

Data difraktogram yang diperoleh memberikan ciri khas dari masing-masing material yang mengikuti persamaan Bragg :

$$n\lambda=2d\sin\theta$$

Hukum ini menghubungkan panjang gelombang radiasi elektromagnetik ke sudut difraksi dan jarak kisi dalam sampel kristal. Sinar X yang terdifraksi ini

kemudian terdeteksi, diproses dan dihitung. Dengan memindai sampel melalui berbagai sudut dengan range sudut 2θ (Bunaciu dkk., 2015).

6. FTIR Spektroskopi

Spektroskopi inframerah memeriksa getaran molekul. Gugus fungsional dapat dikaitkan dengan karakteristik serapan pita inframerah yang sesuai dengan getaran mendasar dari gugus fungsional (Colthup dkk., 1975; Griffith dan de Haseth, 1986). Untuk molekul non linier dengan atom N, ada gerakan vibrasi $3N-6$ dari atom molekul, atau getaran fundamental $3N-6$ atau mode normal. Mode normal getaran inframerah aktif jika ada perubahan dalam momen dipol molekul selama jalannya getaran. Dengan demikian biasanya getaran simetris biasanya tidak terdeteksi dalam inframerah. Khususnya ketika sebuah molekul memiliki pusat simetri, semua getaran yang simetris terhadap pusatnya tidak aktif terhadap inframerah. Sebaliknya, getaran asimetris dari semua molekul terdeteksi. (Berthomieu dan Hienerwadel, 2009).

7. Monografi Bahan

a. Polietilen Glikol 400 (PEG 400)

Polietilen glikol merupakan cairan kental jernih, tidak berwarna, bau khas lemah, higroskopis. PEG 400 larut dalam air, etanol (95%), aseton, glikol lain dan hidrokarbon aromatik, praktis tidak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik. PEG 400 mempunyai bobot jenis 1.110 sampai 1.140 (Depkes RI, 1979). PEG 400 merupakan pelarut non volatil yang digunakan dalam pembuatan tablet *liquisolid* (Kulkami dkk., 2010).

b. Sodium Starch Glycolate

Sodium starch glycolate adalah garam dari karboksimetil selulosa, eter pati yang sangat halus, putih dan tidak berbau. Sodium starch glycolate digunakan dalam farmasetikal oral sebagai bahan penghancur kapsul maupun tablet. Konsentrasi dalam formula antara 2-8% dengan konsentrasi optimal 4%. Sodium starch glycolate praktis tidak larut dalam air dan tidak dapat dicairkan pada pelarut organik. Sodium starch glycolate memiliki berat molekul 500.000-11.000.000, terdiri dari granul bulat atau lonjong dengan diameter 30-100 μm (Kibbe, 2000).

c. Silika

Silika merupakan serbuk putih atau granul atau cairan koloid yang tidak berbau. Kelarutan silika praktis tidak larut dalam air, pelarut organik dan asam, kecuali asam hidrofliorat, larut dalam larutan panas alkali hidroksida. Membentuk dispersi koloidal dalam air. Silika (silicon dioxide) bersifat higroskopis, dapat menyerap air dalam jumlah besar tanpa menjadi cair. Ketika digunakan dalam suatu sistem larutan pada pH 0-7,5, koloid silikon dioksida dapat meningkatkan viskositas. Pada konsentrasi 2-10% berfungsi sebagai *thickening agent* (Rowe dkk., 2006).

d. Avicel PH 102

Avicel PH 102 berupa serbuk kristal poros, putih, tidak berasa, dan memiliki aliran yang baik. Praktis tidak larut dalam air, cairan asam, dan kebanyakan pelarut organik serta sedikit larut dalam larutan NaOH 5% b/v (Rowe dkk., 2006).

F. Landasan Teori

Atorvastatin kalsium merupakan obat hiperkolesterolemia golongan statin yang termasuk dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan dan disolusi obat yang rendah mempengaruhi kecepatan absorpsi sehingga bioavailabilitasnya rendah. Berbagai upaya untuk meningkatkan disolusi atorvastatin kalsium yaitu nanopartikel (Bathool dkk., 2012), dispersi padat (Gozali dkk., 2015) mikrokristalisasi (Gozali dkk., 2014) dan *liquisolid* (Gubbi dan Jarag, 2010).

Teknik *liquisolid* merupakan tablet yang dibuat dengan cara menambahkan pembawa pada suspensi yang mengandung zat aktif. Teknik *liquisolid* yang diformulasikan pada atorvastatin kalsium menggunakan pembawa Avicel PH 102 dan pelarut non volatil polietilenglikol serta bahan penyalut Aerosil menunjukkan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan tablet konvensional (Gubbi dan Jarag, 2010).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dilakukan penelitian tentang atorvastatin kalsium menggunakan sistem *liquisolid* dengan pelarut non volatil PEG 400 dan pembawa Avicel PH 102. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Gubbi dan Jarag yaitu nilai Lf (nilai muatan cairan) yang berbeda sebesar 0,123 serta % w/w (konsentrasi obat yang tersuspensi).

G. Hipotesis

Tablet *liquisolid* atorvastatin kalsium memenuhi persyaratan dalam pustaka, terjadi peningkatan disolusi serta terdapat perubahan karakteristik kristal atorvastatin kalsium.

